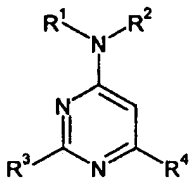




2

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 401/12, 401/04, 403/04, 417/04, 403/12, A61K 31/505, 31/506, A61P 9/10, 13/12, 11/00</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/09496</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Februar 2000 (24.02.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05636</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. August 1999 (04.08.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 36 697.3 13. August 1998 (13.08.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHINDLER, Ursula [DE/DE]; Robert-Stolz-Strasse 56, D-65812 Bad Soden (DE). SCHÖNAFINGER, Karl [DE/DE]; Holunderweg 8, D-63755 Alzenau (DE). STROBEL, Hartmut [DE/DE]; Erlenweg 22, D-65835 Liederbach (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: SUBSTITUTED 4-AMINO-2-ARYL-PYRIMIDINES, THEIR PRODUCTION AND USE AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING SAME</p> <p>(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 4-AMINO-2-ARYL-PYRIMIDINE, IHRE HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE</p>		
 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;">(I)</div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to compounds of formula (I) in which R¹, R², R³ and R⁴ have the meanings given in the claims. Said compounds are valuable active ingredients for the treatment and prophylaxis of diseases, for example cardiovascular diseases such as hypertension, angina pectoris, heart failure, thrombosis and atherosclerosis. The compounds of formula (I) are able to modulate the body's production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and are generally suitable for the treatment and prophylaxis of disorders associated with impaired cGMP balance. The invention further relates to methods for producing compounds of formula (I), their use in the treatment and prophylaxis of the above diseases and in the preparation of medicaments for such diseases, and to pharmaceutical preparations containing the compounds of formula (I).</p>		



18 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 198 36 697 A 1**

21 Aktenzeichen: 198 36 697.3
22 Anmeldetag: 13. 8. 1998
43 Offenlegungstag: 17. 2. 2000

51 Int. Cl.⁷:
C 07 D 239/42
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 D 409/12
C 07 D 417/12
A 61 K 31/505
// C07D 295/12

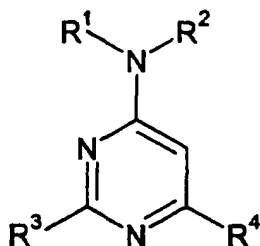
DE 198 36 697 A 1

71 Anmelder:
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

72 Erfinder:
Schindler, Ursula, Dr., 65812 Bad Soden, DE;
Schönafinger, Karl, Dr., 63755 Alzenau, DE; Strobel,
Hartmut, Dr., 65835 Liederbach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

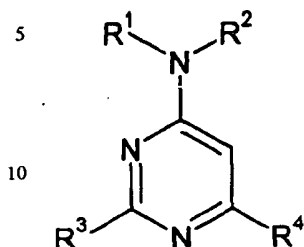
- 54 Substituierte 4-Amino-2-aryl-pyrimidine, ihre Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Präparate
- 57 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



in der R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislaufkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür, sowie pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten.

DE 198 36 697 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



in der R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die unten angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislaufkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür, sowie pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten.

cGMP ist ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, der über die Modulation cGMP-abhängiger Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanäle eine Reihe von pharmakologischen Effekten auslöst. Beispiele sind die Glattmuskelrelaxation, die Inhibition der Thrombozytenaktivierung und die Hemmung von Glattmuskelzellproliferation und Leukozytenadhäsion. cGMP wird durch partikuläre und lösliche Guanylatcyclasen als Antwort auf eine Reihe extrazellulärer und intrazellulärer Stimuli produziert. Im Falle der partikulären Guanylatcyclasen erfolgt die Stimulation im wesentlichen durch peptidische Signalstoffe, wie dem atrialen natriuretischen Peptid oder dem cerebralen natriuretischen Peptid. Die löslichen Guanylatcyclasen (sGC), bei denen es sich um cytosolische, heterodimere Hämproteine handelt, werden dagegen im wesentlichen durch eine Familie niedermolekularer, enzymatisch gebildeter Faktoren reguliert. Wichtigster Stimulus ist das Stickstoffmonoxid (NO) oder eine nahe verwandte Spezies. Die Bedeutung anderer Faktoren wie Kohlenmonoxid oder dem Hydroxylradikal ist noch weitgehend ungeklärt. Als Aktivierungsmechanismus der Aktivierung durch NO wird die Anbindung von NO an das Häm unter Ausbildung eines pentakoordinierten Häm-Nitrosyl-Komplexes diskutiert. Die damit verbundene Freisetzung des im Basal-Zustand an das Eisen gebundenen Histidins überführt das Enzym in die aktivierte Konformation.

Aktive lösliche Guanylatcyclasen setzen sich aus je einer α - und einer β -Untereinheit zusammen. Von den Untereinheiten wurden mehrere Subtypen beschrieben, die sich untereinander bezüglich Sequenz, gewebespezifischer Verteilung und Expression in verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden. Die Subtypen α_1 und β_1 werden hauptsächlich im Gehirn und Lunge exprimiert, während β_2 vor allem in Leber und Niere gefunden wird. In humanem fötalen Gehirn konnte der Subtyp α_2 nachgewiesen werden. Die als α_3 und β_3 bezeichneten Untereinheiten wurden aus menschlichem Gehirn isoliert und sind homolog zu α_1 und β_1 . Neuere Arbeiten weisen auf eine α_2 -Untereinheit hin, die ein Insert in der katalytischen Domäne enthält. Alle Untereinheiten zeigen große Homologien im Bereich der katalytischen Domäne. Die Enzyme enthalten vermutlich ein Häm pro Heterodimer, das über β_1 -Cys-78 und/oder β_1 -His-105 gebunden ist und Teil des regulatorischen Zentrums ist.

Unter pathologischen Bedingungen kann die Bildung Guanylatcyclase-aktivierender Faktoren vermindert sein oder es kann durch das vermehrte Auftreten freier Radikale ein verstärkter Abbau derselben erfolgen. Die daraus resultierende verminderte Aktivierung der sGC führt über die Abschwächung der jeweiligen cGMP-vermittelten Zellantwort beispielsweise zum Anstieg des Blutdrucks, zur Plättchenaktivierung oder zu vermehrter Zellproliferation und Zelladhäsion. Als Folge kommt es zur Ausbildung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler und instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen oder erektiler Dysfunktion. Die pharmakologische Stimulation der sGC bietet eine Möglichkeit zur Normalisierung der cGMP-Produktion und erlaubt damit die Behandlung bzw. Prävention derartiger Krankheiten.

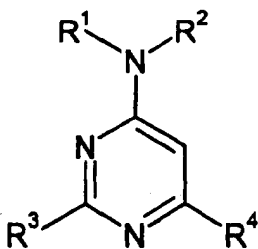
Zur pharmakologischen Stimulation der sGC wurden bisher fast ausschließlich Verbindungen verwendet, deren Wirkung auf einer intermediären NO-Freisetzung beruht, beispielsweise organische Nitrate. Der Nachteil dieser Behandlungsweise liegt in der Toleranzentwicklung und Wirkungsabschwächung und der deshalb erforderlich werdenden höheren Dosierung.

Verschiedene nicht über eine NO-Freisetzung wirkende sGC-Stimulatoren wurden von Veseley in einer größeren Zahl von Arbeiten beschrieben. Die Verbindungen, bei denen es sich zumeist um Hormone, Pflanzenhormone, Vitamine oder zum Beispiel Naturstoffe wie Echsenstoffe handelt, zeigen jedoch durchweg nur schwache Effekte auf die cGMP-Bildung in Zellsäten (D. L. Veseley, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Veseley, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Eine Stimulation Häm-freier Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX wurde durch Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35) nachgewiesen. Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116 (1985) 307) beschrieben für Diphenyliodoniumhexafluorophosphat eine blutdrucksenkende Wirkung und führten diese auf eine Stimulation der sGC zurück. Isoliquiritiginin, das an isolierten Rattenarterien eine relaxierende Wirkung zeigt, aktiviert laut Yu et al. (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587) ebenfalls die sGC. Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) und Wu et al. (Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) wiesen eine sGC-stimulierende Aktivität von 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-indazol nach und demonstrierten eine antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung.

Verschiedene 4-Amino-2-aryl-pyrimidine sind bereits bekannt. So werden in der EP-A-55 693 Pyrimidine beschrieben, die in der 2-Position durch eine Phenylgruppe substituiert sind und die sich als Gegenmittel zum Schutz von Kul-

turpflanzen vor der phytotoxischen Wirkung von Herbiziden eignen. In der EP-A-136 976 werden 2-Phenylpyrimidine beschrieben, die Regulatoren des Pflanzenwachses sind. Für bestimmte 2-Phenylpyrimidine, die in der 4-Position unter anderem eine Aminogruppe als Substituenten tragen können, wird in der EP-A-555 478 beschrieben, daß sie das Lernvermögen und die Gedächtnisleistung verbessern. Überraschend wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Pyrimidine der Formel I eine starke Guanylatcyclase-Aktivierung bewirken, aufgrund derer sie zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel I,



in der

R^1 für (C_1-C_8) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkyl- $S(O)_m$, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann, (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR^1 und $S(O)_m$ enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Aryl- (C_1-C_4) -alkyl- substituiert sein kann, steht;

und

R^2 für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkyl- $S(O)_m$, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann, (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR^7 und $S(O)_m$ enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Aryl- (C_1-C_4) -alkyl- substituiert sein kann, steht;

oder

R^1R^2N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R^1 und R^2 tragenden Stickstoffatom ein weiteres Hetero-Ringglied aus der Reihe O, NR^7 und $S(O)_m$ enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, R^8R^9N , Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl und R^8R^9N -CO substituiert sein kann;

R^3 für Aryl steht;

R^4 für (C_2-C_5) -Alkyl, Trifluormethyl oder Aryl steht;

R^5 und R^6 für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_4) -Alkyl stehen oder die Gruppe R^5R^6N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe $S(O)_m$ oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der an Ringkohlenstoffatomen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino tragen kann und an einem Ringstickstoffatom einen Rest R^7 tragen kann;

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Aryl- (C_1-C_4) -alkyl-, Hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl-, Hydroxycarbonyl- (C_1-C_4) -alkyl-, $((C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl)- (C_1-C_4) -alkyl-, R^8R^9N -CO- (C_1-C_4) -alkyl-, R^{10} - SO_2 oder Aryl steht, wobei R^7 dann, wenn diese Gruppe an einem für R^1R^2N stehenden Piperazinorest steht, nicht für carbocyclisches Aryl oder carbocyclisches Aryl- (C_1-C_4) -alkyl- stehen kann;

R^8 und R^9 für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_4) -Alkyl stehen;

R^{10} für (C_1-C_4) -Alkyl, Aryl oder R^8R^9N steht;

Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heterosaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl, CF_3 , NO_2 , OH, -O- (C_1-C_4) -Alkyl, -O- (C_2-C_4) -Alkyl-O- (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_2) -Alkylendioxy, NH_2 , -NH- (C_1-C_4) -Alkyl, -N- $((C_1-C_4)$ -Alkyl) $_2$, NH-CHO, -NH-CO- (C_1-C_4) -Alkyl, CN, CO-NH $_2$, CO-NH- (C_1-C_4) -Alkyl, CO-N- $((C_1-C_4)$ -Alkyl) $_2$, CO-OH, CO-O- (C_1-C_4) -Alkyl, CHO und CO- (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können;

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

m für 0, 1 oder 2 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind, in denen gleichzeitig R^4 für tert-Butyl oder Trifluormethyl steht, R^3 für Phenyl steht, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O- R^{11} und CF_3 substituiert sein kann, R^1R^2N für R^{11} -NH, $(R^{11})_2N$ oder $R^{12}R^{13}N$ -(CH $_2$) $_p$ -NH steht, p für 2 oder 3 steht, R^{11} für gesättigtes unsubstituiertes (C_1-C_4) -Alkyl- steht und R^{12} und R^{13} für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und R^{11} stehen oder die Gruppe $R^{12}R^{13}N$ für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-

gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R^{12} und R^{13} tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen Arylrest oder durch einen Aryl-(C_1 -Ca)-alkylrest substituiert sein kann, wobei die Arylgruppe durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O- R^{11} und CF_3 substituiert sein kann.

Können Gruppen oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I vorkommen, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen oder in Aminogruppen, oder wenn sie substituiert sind.

Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, die n-Isomeren dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, sec-Butyl, tert-Butyl (= t-Butyl), Neopentyl, 3,3-Dimethylbutyl. Unter dem Begriff Alkyl sind hier neben gesättigten Alkylresten ausdrücklich auch ungesättigte Alkylreste zu verstehen, also Alkylreste, die eine oder mehrere Doppelbindungen und/oder eine oder mehrere Dreifachbindungen enthalten, also Alkenylreste und Alkinyllreste. Beispiele für solche Reste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest, der 2-Methyl-2-propenylrest, der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 3-Butinylrest. Sind Alkylreste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert, so sind sie bevorzugt durch einen, zwei oder drei, insbesondere durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Substituenten können sich an beliebigen Kohlenstoffatomen des Alkylrestes befinden.

Cycloalkyl ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder Cyclononyl, die alle auch wie angegeben substituiert sein können, zum Beispiel durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene (C_1 - C_4)-Alkylreste, insbesondere durch Methyl, und/oder durch Hydroxy. Sind Cycloalkylreste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert, so sind sie bevorzugt durch einen, zwei, drei oder vier, insbesondere durch einen oder zwei, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Beispiele für solche substituierten Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl, 4-tert-Butylcyclohexyl, 4-Hydroxycyclohexyl, 4-Aminocyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl. Substituenten können sich an beliebigen Kohlenstoffatomen des Cycloalkylrestes befinden.

Carbocyclische Arylreste wie Phenylreste und Naphthylreste und Heteroarylreste, können, soweit nicht anders angegeben, unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, die sich in beliebigen Positionen befinden können. Soweit nicht anders angegeben, können in diesen Resten als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten. Sind in Verbindungen der Formel I Nitrogruppen als Substituenten vorhanden, so können insgesamt nur bis zu zwei Nitrogruppen im Molekül vorhanden sein. Trägt ein Arylrest wie zum Beispiel ein Phenylrest wiederum einen Phenylrest als Substituenten, so kann in letzterem der Benzolring auch wiederum unsubstituiert sein oder durch einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, zum Beispiel durch Reste aus der Reihe (C_1 - C_4)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyan, Hydroxycarbonyl, ((C_1 - C_4)-Alkoxy)carbonyl, Aminocarbonyl, Nitro, Amino, (C_1 - C_4)-Alkylamino, Di-((C_1 - C_4)-alkyl)amino und ((C_1 - C_4)-Alkyl)carbonylamino.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden, in disubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position befinden. In trisubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. Naphthyl kann 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl sein. In monosubstituierten 1-Naphthylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position befinden, in monosubstituierten 2-Naphthylresten in der 1-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 6-Position, der 5-Position, der 7-Position oder der 8-Position. Auch in mehrfach substituierten Naphthylresten, zum Beispiel zweifach oder dreifach substituierten Naphthylresten, können sich die Substituenten in allen möglichen Positionen befinden.

Soweit nicht anders angegeben, leiten sich Heteroarylreste, Reste von gesättigten heterocyclischen Ringen und Reste von Ringen, die von zwei an ein Stickstoffatom gebundenen Gruppen zusammen mit diesem Stickstoffatom gebildet werden, bevorzugt von Heterocyclen ab, die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Ringheteroatome enthalten, besonders bevorzugt von Heterocyclen, die ein oder zwei oder drei, insbesondere ein oder zwei, gleiche oder verschiedene Heteroatome enthalten. Soweit nicht anders angegeben, können die Heterocyclen monocyclisch oder polycyclisch sein, zum Beispiel monocyclisch, bicyclisch oder tricyclisch. Bevorzugt sind sie monocyclisch oder bicyclisch, insbesondere monocyclisch. Die Ringe enthalten bevorzugt 5, 6 oder 7-Ringglieder. Beispiele für monocyclische und bicyclische heterocyclische Systeme, von denen sich in den Verbindungen der Formel I vorkommende Reste ableiten können, sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3-Dioxol, 1,3-Oxazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2-Thiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Thiopyran, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,4,5-Tetrazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, 1,3-Oxazepin, 1,3-Thiazepin, Indol, Benzothiofuran, Benzofuran, Benzothiazol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Thienothiophene, 1,8-Naphthyridin und andere Naphthyridine, Pteridin, oder Phenothiazin, alle jeweils in gesättigter Form (Perhydro-Form) oder in teilweise ungesättigter Form (zum Beispiel Dihydro-Form und Tetrahydro-Form) oder in maximal ungesättigter Form, soweit die betreffenden Formen bekannt und stabil sind. Zu den in Betracht kommenden Heterocyclen gehören somit beispielsweise auch die gesättigten Heterocyclen Pyrrolidin, Piperidin, Perhydroazepin (Hexamethylenimin), Piperazin, Morpholin, 1,3-Thiazolidin und Thiomorpholin. Der Sättigungsgrad von heterocyclischen Gruppen ist bei den einzelnen Definitionen angegeben. Ungesättigte Heterocyclen können zum Beispiel eine, zwei oder drei Doppelbindungen im Ringsystem enthalten. 5-Ringe und 6-Ringe in monocyclischen und polycyclischen Heterocyclen können insbesondere auch aromatisch sein.

Heterocyclische Reste können über jedes geeignete Ringkohlenstoffatom gebunden sein. Stickstoffheterocyclen, zum Beispiel Pyrrol, Imidazol, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, 1,3-Thiazolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Pipe-

razin etc., können auch über jedes geeignete Ringstickstoffatom gebunden sein, insbesondere, wenn der betreffende Stickstoffheterocyclus an ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Beispielsweise kann ein Thienylrest als 2-Thienylrest oder 3-Thienylrest vorliegen, ein Furanrest als 2-Furylrest oder 3-Furylrest, ein Pyridylrest als 2-Pyridylrest, 3-Pyridylrest oder 4-Pyridylrest, ein Piperidinrest als 1-Piperidylrest, 2-Piperidylrest, 3-Piperidylrest oder 4-Piperidylrest, ein (Thio)Morpholinrest als 2-(Thio)Morpholinylrest, 3-(Thio)Morpholinylrest oder 4-(Thio)Morpholinylrest (= (Thio)Morpholinorest). Ein Rest, der sich vom 1,3-Thiazol ableitet, kann über die 2-Position, die 3-Position, die 4-Position oder die 5-Position gebunden sein, ein Rest, der sich vom Imidazol ableitet, über die 1-Position, die 2-Position, die 4-Position oder die 5-Position.

Soweit nicht anders angegeben, können die heterocyclischen Gruppen unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Die Substituenten in Heterocyclen können sich in beliebigen Positionen befinden, beispielsweise in einem 2-Thienylrest oder 2-Furylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 3-Thienylrest oder 3-Furylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 2-Pyridylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 3-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 4-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 3-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position. Soweit nicht anders angegeben, können als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten, im Falle von gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclen als weitere Substituenten auch die Oxogruppe und die Thioxogruppe. Substituenten an einem Heterocyclus wie auch Substituenten an einem Carbocyclus können auch einen Ring bilden, es können also an ein Ringsystem weitere Ringe ankondensiert sein, so daß zum Beispiel cyclopenta-kondensierte, cyclohexa-kondensierte oder benzo-kondensierte Ringe vorliegen können. Soweit nicht anders angegeben, kommen als Substituenten an einem substituierbaren Stickstoffatom eines Heterocyclus zum Beispiel unsubstituierte und substituierte (C₁-C₄)-Alkylreste, Arylreste, Acylreste wie CO-(C₁-C₄)-Alkyl oder CO-Aryl, oder Suffonylreste wie SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl oder SO₂-Aryl in Betracht. Geeignete Schwefelheterocyclen können auch als S-Oxide oder S. S-Dioxide vorliegen, das heißt an Stelle eines Schwefelatoms die Gruppe S(=O) oder die Gruppe S(=O)₂ enthalten. Geeignete Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide oder als Quartärsalze mit einem von einer physiologisch verträglichen Säure abgeleiteten Anion als Gegenion vorliegen. Pyridylreste können zum Beispiel als Pyridin-N-oxide vorliegen.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

Die vorliegende Erfindung umfaßt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel I. In den Verbindungen der Formel I enthaltene Asymmetriezentren können alle unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Enantiomeren und Diastereomeren, ebenso Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie, zum Beispiel an Cycloalkylgruppen, sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen, so sind auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze Gegenstand der Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in Form ihrer Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden, zum Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoesäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Glucuronsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine (Zwitterionen) zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel I, die sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Reaktionen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen.

Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I wie zum Beispiel Ester, und Pro-Drugs und aktive Metabolite.

Bevorzugt steht R¹ für (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der

Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann. Bevorzugt steht R² für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann. Besonders bevorzugt ist es, wenn R¹ für (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₉)-Cycloalkyl steht und R² für Wasserstoff steht oder wenn R¹ und R² für gleiches oder verschiedenes (C₁-C₈)-Alkyl stehen, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt ist, wenn R¹ für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R² für Wasserstoff steht. Wenn R¹ für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder für den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR⁷ und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-substituiert sein kann, steht, dann steht R² bevorzugt für Wasserstoff. Ein für R¹ oder R² stehender Alkylrest ist bevorzugt ein unsubstituierter oder substituierter (C₁-C₄)-Alkylrest. Ein für R¹ oder R² stehender (C₃-C₉)-Cycloalkyl rest ist bevorzugt ein unsubstituierter oder substituierter (C₃-C₇)-Cycloalkylrest.

Neben den vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen von R¹ und R² ist es weiterhin bevorzugt, wenn die Gruppe R¹R²N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹ und R² tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)_m oder ein einen Rest R⁷ tragendes Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, R⁸R⁹N, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und R⁸R⁹N-CO substituiert sein kann. Ein für R¹R²N stehender Rest eines heterocyclischen Ringes leitet sich bevorzugt von einem 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring ab, besonders bevorzugt vom Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin (und seinen S-Oxiden) oder Piperazin, die wie angegeben substituiert sein können, ganz besonders bevorzugt vom unsubstituierten Piperidin, Morpholin oder Thiomorpholin (und seinen S-Oxiden) oder vom N-Methylpiperazin.

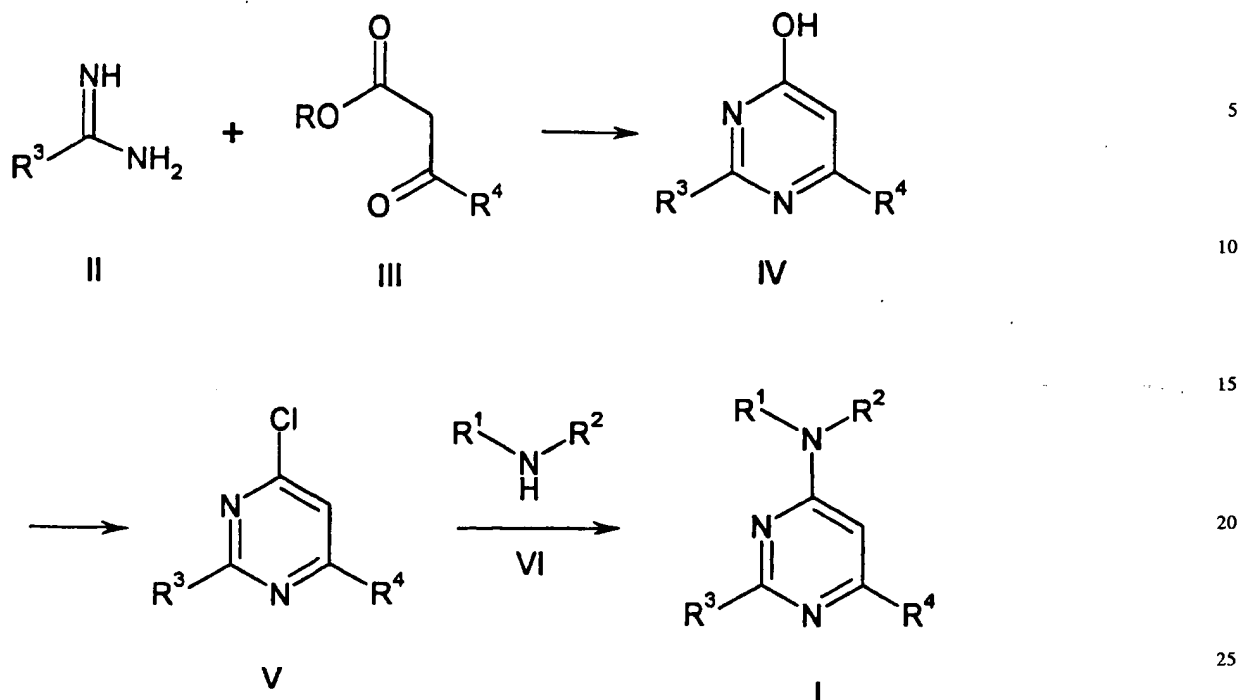
Die für R³ stehende Arylgruppe steht bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt für substituiertes Phenyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, das durch einen oder zwei der oben für Aryl angegebenen Substituenten substituiert ist. Speziell bevorzugt steht R³ für Phenyl, das durch ein oder zwei Substituenten aus der Reihe Halogen und (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, darüber hinaus bevorzugt für Phenyl, das durch Chlor oder Methyl substituiert ist. Der Substituent in einer für R³ stehenden einfach substituierten Phenylgruppe steht bevorzugt in der para-Position.

R⁴ steht bevorzugt für (C₂-C₅)-Alkyl, Trifluormethyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt für geradkettiges oder verzweigtes (C₃-C₄)-Alkyl, zum Beispiel n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl.

Aryl steht bevorzugt für Phenyl oder 5-gliedriges oder 6-gliedriges monocyclisches Heteroaryl mit einem oder zwei, insbesondere einem Heteroatom aus der Reihe N, O und S, die wie angegeben substituiert sein können, besonders bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Thienyl oder Furyl, ganz besonders bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen einer oder mehrere der darin enthaltenen Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind. Auch von allen bevorzugten Verbindungen der Formel I umfaßt die vorliegende Erfindung alle ihre stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, die im folgenden erläutert sind und nach denen die erfindungsgemäßen Verbindungen erhältlich sind. Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann erfolgen, indem zunächst in an sich bekannter Weise ein Amidin der Formel II mit einem in der 3-Position einen Rest R⁴ tragenden 3-Oxopropionsäureester der Formel III zu einem 4-Hydroxypyrimidin der Formel IV umgesetzt wird. R in der Formel III steht zum Beispiel für (C₁-C₄)-Alkyl wie Methyl oder Ethyl. Das Hydroxypyrimidin der Formel IV wird anschließend aktiviert, zum Beispiel durch Überführung in ein 4-Halogenpyrimidin. Beispielsweise läßt sich die Verbindung der Formel IV durch Umsetzung mit einem Phosphorhalogenid wie Phosphoroxychlorid in das 4-Chlorpyrimidin der Formel V überführen. Durch Umsetzung der Verbindung der Formel V (oder eines anderen reaktiven Derivats des Hydroxypyrimidins) mit dem gewünschten Amin der Formel VI wird dann unter Austausch des Chlors gegen die Aminogruppe die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I erhalten. Geeignete Lösungsmittel für diese Austauschreaktion sind zum Beispiel Wasser, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methylpyrrolidon (NMP), oder Kohlenwasserstoffe oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol oder Dichlorbenzol.



Diese Umsetzungen können in einem weiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Bevorzugt sind Reaktionstemperaturen von 20°C bis 150°C. Sie können durch Zusatz von geeigneten Basen wie zum Beispiel Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumalkoholaten, Triethylamin oder Pyridin beschleunigt werden, im ersten und im letzten Schritt zusätzlich auch durch überschüssiges Amidin bzw. Amin. An Stelle der freien Amidine der Formel II können auch die entsprechenden Amidiniumsalze eingesetzt werden. In diesem Falle ist es besonders günstig, den ersten Schritt unter Zusatz von Basen durchzuführen. Die Zwischenstufen der Formel IV und V und die Endverbindungen der Formel I können aus der jeweiligen Reaktionsmischung nach gängigen Verfahren wie Kristallisation, Sublimation, Chromatographie oder Destillation abgetrennt und gewünschtenfalls gereinigt werden, je nach den Umständen des Einzelfalles können die Zwischenstufen aber ohne Zwischenisolierung weiter umgesetzt werden. In den so erhaltenen Verbindungen können zudem funktionelle Gruppen umgewandelt werden. Beispielsweise können Thioethergruppierungen durch Oxidation mit einer Peroxyverbindung wie 3-Chlorperbenzoesäure oder Monoperoxyphthalsäure oder Wasserstoffperoxid in Sulfone oder Sulfoxide umgewandelt werden, oder es können Carbonsäureestergruppen zu den Carbonsäuren verseift werden.

Alle Reaktionen zur Synthese der Verbindungen der Formel I sind dem Fachmann an sich wohlbekannt und können unter Standardbedingungen nach oder analog zu Literaturvorschriften durchgeführt werden, wie sie zum Beispiel in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, oder Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York, beschrieben sind. Je nach den Gegebenheiten des Einzelfalles kann es bei der Synthese der Verbindungen der Formel I zur Vermeidung von Nebenreaktionen auch vorteilhaft oder notwendig sein, bestimmte funktionelle Gruppen vorübergehend durch die Einführung von Schutzgruppen zu blockieren und später dann wieder freizusetzen oder funktionelle Gruppen zunächst in Form von Vorstufen einzusetzen, aus denen in einem späteren Schritt dann die gewünschte funktionelle Gruppe erzeugt wird. Solche Synthesestrategien und die für den Einzelfall geeigneten Schutzgruppen oder Vorstufen sind dem Fachmann bekannt. Die Ausgangsamidine der Formel II oder deren Salze, die Oxoester der Formel III und die Amine der Formel V sind kommerziell erhältlich oder können nach oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bewirken über die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) eine Erhöhung der cGMP-Konzentration und sind deshalb wertvolle Agenzien zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einem niedrigen oder erniedrigten cGMP-Spiegel verbunden sind oder durch einen solchen verursacht werden oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Erhöhung des vorhandenen cGMP-Spiegels angestrebt wird. Die Aktivierung der sGC durch die Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in dem unten beschriebenen Aktivitätsassay untersucht werden.

Krankheiten und pathologische Zustände, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind oder bei denen eine Erhöhung des cGMP-Spiegels angestrebt wird und zu deren Therapie und Prophylaxe Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, oder zum Beispiel erektile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes. Verbindungen der Formel I können darüber hinaus eingesetzt werden bei der Therapie der Leberzirrhose sowie zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säuger, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Verbindungen

dungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts und insbesondere ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der oben genannten Krankheitsbilder, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Präparate, die eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon als aktiven Bestandteil neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapselformen, wäßrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum Beispiel die perkutane oder topische Applikation, zum Beispiel in Form von Salben, Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen Systemen, oder die inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete Verabreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann. Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.5 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze.

Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapselformen kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapselformen und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halb feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Mannit, pflanzliche Öle etc. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch übliche Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färb-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen, davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden. Im allgemeinen ist eine Tagesdosis von etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0.3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung der angestrebten Wirkung angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.

Die Verbindungen der Formel I aktivieren die lösliche Guanylatcyclase. Aufgrund dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Beeinflussung der Guanylatcyclase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke, zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zell- oder Gewebeproben. Ferner können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, wie bereits oben erwähnt, als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

Beispiele

Beispiel 1

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin

Eine Mischung aus 19,1 g 4-Chlorbenzamidin-hydrochlorid, 15,8 g 4-Methyl-3-oxopentansäureethylester, 11,2 g Kalium-tert-butylat und 200 ml Ethanol wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abgesaugt, mit Wasser und mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 12,5 g.

Schmp.: 164°C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 2

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-trifluormethyl-pyrimidin; Schmp.: 258°C

Beispiel 3

5

2-(4-Chlorphenyl)-6-tert-butyl-4-hydroxy-pyrimidin; Schmp.: 193°C

Beispiel 4

10

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-phenyl-pyrimidin; Schmp.: 306°C

Beispiel 5

2-(4-Methylphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 164°C

15

Beispiel 6

2-(3,5-Dichlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 203°C

20

Beispiel 7

2-(4-Aminocarbonylphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 294°C

Beispiel 8

25

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin

Die Mischung aus 12 g 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin und 35 ml Phosphoroxychlorid wurde 3 Stunden unter Umrühren auf 90°C erhitzt. Der größte Teil des Phosphoroxychloridüberschusses wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wurde auf 100 ml Eiswasser gegeben und verrührt. Der sich bildende feste weiße Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Ausbeute: 11,4 g. Schmp.: 74°C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 9

35

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-trifluormethyl-pyrimidin; Schmp.: 76°C

Beispiel 10

40

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-tert-butyl-pyrimidin; Schmp.: 93°C

Beispiel 11

45

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-pyrimidin; Schmp.: 127°C

Beispiel 12

4-Chlor-2-(4-methylphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: Öl

50

Beispiel 13

4-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 59°C

55

Beispiel 14

4-Chlor-2-(4-cyanphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin vom Schmp. 114°C wurde in analoger Reaktion ausgehend von 2-(4-Aminocarbonylphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin erhalten.

60

Beispiel 15

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-((2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyrimidin-dihydrochlorid

Eine Mischung aus 534 mg 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin und 1,8 g 4-Amino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin wurde 2 Stunden unter Rühren auf 150°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml Wasser zugefügt und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, im Vakuum getrocknet und in 20 ml Ethylacetat aufgenommen. Durch Zusatz von Chlorwasserstoff wurde die Titelverbindung gefällt, abgesaugt und im Va-

kuum getrocknet. Ausbeute: 0,8 g.
Schmp.: 359°C

Beispiel 16

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-morpholino-pyrimidin

Eine Mischung aus 267 mg 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin und 522 mg Morpholin wurde 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml Wasser zugefügt, die Mischung gerührt, der Feststoff abgesaugt und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 0,28 g.
Schmp.: 123°C

Analog den Beispielen 15 und 16 wurden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt. Ist in der Spalte "Schmp." eine Säure angegeben, so wurde die Verbindung in Form des Säureadditionssalzes mit der angegebenen Säure erhalten. Die Angabe "2HCl" bedeutet, daß die Verbindung als Dihydrochlorid erhalten wurde.

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
17	CF ₃	4-Chlor-phenyl	(3-Phenyl-propyl)-amino	Öl
18	CF ₃	4-Chlor-phenyl	(2-Ethylthio-ethyl)-amino	114 (HCl)
19	CF ₃	4-Chlor-phenyl	(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-amino	128 (2HCl)
20	CF ₃	4-Chlor-phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	119
21	Isopropyl	2-Pyridyl	Benzyl-amino	150
22	Isopropyl	2-Pyrazinyl	Thiomorpholino	107
23	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
24	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Cyclopentyl-amino	66
25	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	Öl
26	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
27	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	292 (2HCl)

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)	
28	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Piperidino	75	5
29	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Pyrrolidino	215 (HCl)	10
30	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Thiomorpholino	215 (HCl)	15
31	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-amino	213 (HCl)	20
32	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Butyl-amino	Öl	25
33	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-ethyl-amino	Öl	30
34	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-butyl-amino	165 (HCl)	35
35	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-propyl-amino	176 (HCl)	40
36	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-allyl-amino	118	45
37	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	127 (HCl)	50
38	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	68	55
39	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Benzyl-amino	108	60
40	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Methoxy-ethyl)-amino	152 (HCl)	65
41	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Ethylmercapto-ethyl)-amino	148 (HCl)	

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
5				
42	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(3-Morpholino-propyl)-amino	245 (2HCl)
10	43	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Ethyl)-(benzyl)-amino Öl
15	44	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino 189
20	45	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	1,3-Thiazolidin-3-yl 77
25	46	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-(Dimethylamino-sulfonyl)-piperazino 150
30	47	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Benzyl-piperazino 265 (2HCl)
35	48	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-((Isopropylamino-carbonyl)-methyl)-piperazino 133
40	49	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino 122
45	50	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(2-Methoxy-ethyl)-amino 94
50	51	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino 143
55	52	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Morpholino 136
60	53	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	4-(Dimethylamino-sulfonyl)-piperazino 168
65	54	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-yl)-amino 142
	55	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Morpholino 193

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)	
56	Phenyl	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	167	5
57	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	130	10
58	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(3-(Imidazol-1-yl)-propyl)-amino	154	15
59	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-amino	103 (HCl)	20
60	Phenyl	4-Chlor-phenyl	4-Carboxy-1,3-thiazolidin-3-yl	113	25
61	Isopropyl	2-Thienyl	Pyrrolidino	74	
62	Isopropyl	2-Thienyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	103	30
63	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Di-ethyl-amino	132	
64	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Butyl-amino	95 (HCl)	35
65	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Thiomorpholino	175	40
66	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Thiomorpholino	119	45
67	Isopropyl	4-Pyridyl	Butyl-amino	101	
68	Isopropyl	4-Pyridyl	(3-Phenyl-propyl)-amino	Harz	50
69	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Di-propyl-amino	72	
70	CF ₃	4-Chlor-phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	119	55
71	CF ₃	4-Chlor-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	181	60
					65

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
5				
72	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	3,3-Dimethyl-piperidino	Öi
10				
73	CF ₃	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	108
15				
74	CF ₃	4-Chlor-phenyl	Morpholino	184
20				
75	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	151
25				
76	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	164
30				
77	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	174
35				
78	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	(2-Hydroxy-ethyl)-amino	88
40				
79	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Butyl-amino	190 (HCl)
45				
80	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Di-ethyl-amino	Öi
50				
81	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Morpholino	138
55				
82	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Thiomorpholino	130
60				
83	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	123
65				
84	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Di-propyl-amino	Öi
85	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Di-propyl-amino	Öi

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)	
86	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Di-ethyl-amino	180 (HCl)	5
87	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	(3-Hydroxy-propyl)-amino	86	10
88	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Butyl-amino	Öl	15
89	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Morpholino	95	20
90	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Thiomorpholino	107	25
91	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	4-Methyl-piperazino	70	30
92	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Ethyl)-(butyl)-amino	Öl	35
93	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Methyl)-(butyl)-amino	Öl	40
94	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-(2-Pyridyl)-piperazino	166	45
95	CF ₃	4-Chlor-phenyl	4-(2-Pyridyl)-piperazino	174	50
96	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	cis/trans-2,6-Dimethyl-morpholino	Öl	55
97	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	Öl	60
98	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl	65
99	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	192	

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
5 100	Isopropyl	4-Methy- phenyl	Perhydroazepin-1-yl	Öl
10 101	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	117
15 102	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
20 103	tert-Butyl	4-Chlor- phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl
25 104	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	114
30 105	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(2-Diisopropylamino-ethyl)-amino	219 (2HCl)
30 106	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	227 (2HCl)
35 107	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-amino	250 (2HCl)
40 108	Phenyl	4-Chlor- phenyl	cis/trans-2,6-Dimethyl-morpholino	187
45 109	Phenyl	4-Chlor- phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
50 110	Phenyl	4-Chlor- phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl
50 111	Phenyl	4-Chlor- phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	204
55 112	Phenyl	4-Chlor- phenyl	Perhydroazepin-1-yl	126
60 113	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	(4-Hydroxy-butyl)-amino	93

65

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)	
114	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	70	5
115	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Butyl-amino	89	10
116	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Cyclopentyl-amino	141	15
117	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	(4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	101	20
118	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	149	25
119	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Di-propyl-amino	80	30
120	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Perhydroazepin-1-yl	117	35
121	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	Morpholino	224	40
122	Isopropyl	4-Cyan- phenyl	4-Methyl-piperazino	152	45
123	Isopropyl	2-Methyl- thiazol-4-yl	Di-propyl-amino	Öl	50
124	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	Cyclopentyl-amino	82	55
125	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	138	60
126	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(trans-4-Amino-cyclohexyl)-amino	128	65
127	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	(cis/trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)- amino	Öl	

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
5				
128	isopropyl	4-Chlor-phenyl	(4-Methyl-cyclohexyl)-amino	Öl
10				
129	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Cyclohexyl)-(methyl)-amino	88
15				
130	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-amino	Öl
20				
131	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-2-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	Öl
25				
132	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopentylamino	89
30				
133	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	173
35				
134	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopentyl-amino	99
40				
135	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	95
45				
136	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Hydroxy-piperidino	121
50				
137	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(4-Hydroxy-butyl)-amino	Öl
55				
138	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Benzimidazol-2-yl-methyl)-amino	112
60				
139	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclobutyl-amino	70
65				
140	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclononyl-amino	Öl
141	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	3-Diethylaminocarbonyl-piperidino	Öl

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)	
142	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopropyl-amino	Öl	5
143	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	((R)-1-Phenyl-ethyl)-amino	Öl	10
144	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	((S)-1-Phenyl-ethyl)-amino	Öl	15

Beispiel 145 20

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin

0,25 g 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-thiomorpholino-pyrimidin wurden in 1 ml Eisessig gelöst und mit 0,068 ml einer 35%igen Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Nach 2 Stunden wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wurde zweimal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingengt. Der Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 0.18 g. Schmp.: 171°C 25

Analog wurden die folgenden Sulfoxide und Sulfone hergestellt: 30

Beispiel 146

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1,1-dioxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 226°C 35

Beispiel 147

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-1,3-thiazolidin-1-yl)-pyrimidin; Schmp.: 128°C

Beispiel 148 40

2-(4-Chlorphenyl)-4-((2-ethylsulfinyl-ethyl)-amino)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 103°C

Beispiel 149

6-Isopropyl-2-(4-methylphenyl)-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 152°C 45

Beispiel 150

2-(3,5-Dichlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 187°C 50

Pharmakologische Untersuchungen

1) Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase

Die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Pyrophosphat katalysiert, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit Hilfe eines Enzym-Immuno-Assays (EIA) der Firma Amersham quantifiziert. Dazu wurden die Prüfsubstanzen zunächst mit sGC in Mikrotiterplatten inkubiert und dann die Menge des entstandenen cGMP bestimmt. 55

Die eingesetzte sGC war aus Rinderlunge isoliert worden (siehe Methods in Enzymology, Band 195, S. 377). Die Testlösungen (100 µl pro weil) enthielten 50 mM Triethanolamin(TEA)-Puffer (pH 7.5), 3 mM MgCl₂, 3 mM reduziertes Glutathion (GSH), 0.1 mM GTP, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX), geeignet verdünnte Enzymlösung sowie die Prüfsubstanz bzw. bei den Kontrollversuchen Lösungsmittel. Die Prüfsubstanzen wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und die Lösung mit DMSO/Wasser verdünnt, so daß die Endkonzentration c an Prüfsubstanz im Testansatz 50 µM betrug. Die DMSO-Konzentration im Testansatz betrug 5% (v/v). 60

Die Reaktion wurde durch Zugabe der sGC gestartet. Der Reaktionsmix wurde für 15 bis 20 Minuten bei 37°C inkubiert und dann durch Eiskühlung und Zugabe des Stop-Reagenz (50 mM EDTA, pH 8.0) gestoppt. Ein Aliquot von 50 µl wurde entnommen und zur Bestimmung des cGMP-Gehaltes mit dem Acetylierungs-Protokoll des Amersham-cGMP- 65

EIA-Kits eingesetzt. Die Absorption der Proben wurde bei 450 nm (Referenz Wellenlänge 620 nm) in einem Mikrotiter-platten-Lesegerät gemessen. Die cGMP-Konzentration wurde über eine Eichkurve ermittelt, die unter denselben Ver-suchsbedingungen erhalten wurde. Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird angegeben als n-fache Stimu-lation der basalen Enzymaktivität, die bei den Kontrollversuchen (mit Lösungsmittel statt Prüfsubstanz) gefunden wurde
 5 (berechnet nach der Formel

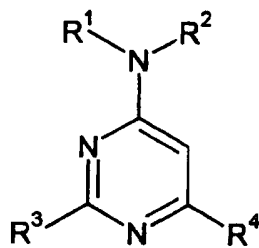
$$n\text{-fache Stimulierung} = [\text{cGMP}]_{\text{Prüfsubstanz}} / [\text{cGMP}]_{\text{Kontrolle}}.$$

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung des Beispiels Nr.	n-fache Stimulation bei c = 50 µM
23	>8
25	28
15 29	>4
30	>4
32	>4
33	>16
34	>4
20 35	>16
36	>8
38	>8
43	>4
44	>4
25 45	>4
52	>8
63	>8
66	>4
69	>4
30 77	30
79	>4
80	>16
81	>4
82	>4
35 84	>16
85	>16
86	>16
88	>8
89	>8
40 90	>16
97	>16
98	>8
99	>4
100	>8
45 112	>8
124	>16
125	32
133	>16
137	>16

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



in der
 R¹ für (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und

Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR⁷ und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- substituiert sein kann, steht;

und

R² für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR⁷ und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- substituiert sein kann, steht;

oder

R¹R²N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹ und R² tragenden Stickstoffatom ein weiteres Hetero-Ringglied aus der Reihe O, NR⁷ und S(O)_m enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, R⁸R⁹N, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl und R⁸R⁹N-CO substituiert sein kann;

R³ für Aryl steht;

R⁴ für (C₂-C₅)-Alkyl, Trifluormethyl oder Aryl steht;

R⁵ und R⁶ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C¹-C⁴)-Alkyl stehen oder die Gruppe R⁵R⁶N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R⁵ und R⁶ tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)_m oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der an Ringkohlenstoffatomen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino tragen kann und an einem Ringstickstoffatom einen Rest R⁷ tragen kann;

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxycarbonyl-(C₁-C₄)-alkyl, ((C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl)-(C₁-C₄)-alkyl, R⁸R⁹N-CO-(C₁-C₄)-alkyl, R¹⁰-SO₂ oder Aryl steht, wobei R⁷ dann, wenn diese Gruppe an einem für R¹R²N stehenden Piperazinorest steht, nicht für carbocyclisches Aryl oder carbocyclisches Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- stehen kann;

R⁸ und R⁹ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl stehen;

R¹⁰ für (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl oder R⁸R⁹N steht;

Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-Alkyl, -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, NH-CHO, -NH-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, CO-OH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl, CHO und CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

m für 0, 1 oder 2 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind, in denen gleichzeitig R⁴ für tert-Butyl oder Trifluormethyl steht, R³ für Phenyl steht, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O-R¹¹ und CF₃ substituiert sein kann, R¹R²N für R¹¹-NH, (R¹¹)₂N oder R¹²R¹³N-(CH₂)_p-NH steht, p für 2 oder 3 steht, R¹¹ für gesättigtes unsubstituiertes (C₁-C₄)-Alkyl- steht und R¹² und R¹³ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und R¹¹ stehen oder die Gruppe R¹²R¹³N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹² und R¹³ tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen Arylrest oder durch einen Aryl-(C₁-C₄)-alkylrest substituiert sein kann, wobei die Arylgruppe durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O-R¹¹ und CF₃ substituiert sein kann.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

R¹ für (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; und

R² für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; oder

R¹R²N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹ und R² tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)_m oder ein einen Rest R⁷ tragendes Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, R⁸R⁹N, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl und R⁸R⁹N-CO substituiert sein kann; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiolo-

gisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin,

R^1 für (C₁-C₄)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R^2 für Wasserstoff steht, oder

R^1 und R^2 für gleiches oder verschiedenes (C₁-C₄)-Alkyl stehen, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

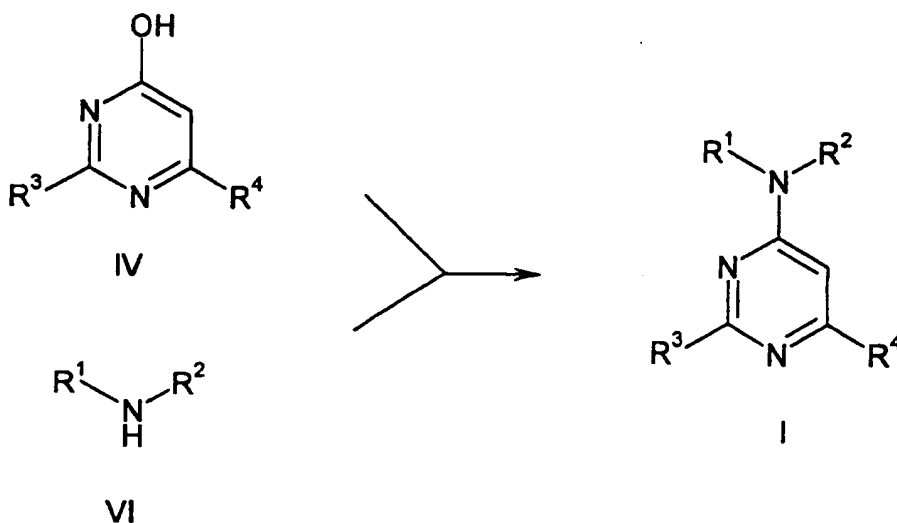
4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin R^1 für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R^2 für Wasserstoff steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin R^1R^2N für einen Rest aus der Reihe Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino (und dessen S-Oxide) und Piperazino steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin R^3 für substituiertes Phenyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

7. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, worin R^4 für (C₃-C₄)-Alkyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein 4-Hydroxypyrimidin der Formel IV aktiviert wird und dann mit einem Amin der Formel VI umgesetzt wird,



wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen haben.

9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel.

10. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.

11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase.

12. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes oder Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.